

Jörg Honold

Dr. med.

## **Die Regulation der Isoenzyme der Proteinkinase C im Remodeling nach chronischem Myokardinfarkt**

Geboren am 29.06.1974 in Schwäbisch Hall

Reifeprüfung am 15.05.1993 in Schwäbisch Hall

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001

Physikum am 09.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und New York

Staatsexamen am 29.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. R. H. Strasser

Der Myokardinfarkt stellt eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt dar; 5-10% der männlichen Bevölkerung zwischen 40. und 65. Lebensjahr leiden an einer koronaren Gefäßerkrankung und sind somit durch einen Myokardinfarkt bedroht.

Neben der akuten Gefährdung durch linksventrikuläres Pumpversagen und maligne Arrhythmien sind die Patienten durch die Ausbildung einer Herzhypertrophie und konsekutiver Herzinsuffizienz bedroht; dieser Adaptationsmechanismus des Herzens wird als Remodelling bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels Ligatur der LAD des Rattenherzens ein valides Tiermodell des myokardialen Remodelling etabliert werden mit Erhöhung des Herz- und Lungengewichtes und des LVEDP im Sinne einer Herzhypertrophie und -Insuffizienz.

Im Rahmen des chronischen Infarktes konnte interessanterweise im vitalen, nicht infarzierten Gewebe eine Änderung der Enzymaktivität und der Expression einzelner Isoformen der Proteinkinase C (PKC) beobachtet werden, einem der zentralen Regulationsenzyme für Wachstum und Hypertrophie. Ein und zwei Monate nach Infarkt war die PKC-Aktivität in Zytosol und Plasmamembran erhöht, nach drei Monaten war eine erniedrigte Enzymaktivität in beiden

Kompartimenten nachweisbar. Eine Translokation der PKC-Aktivität, wie sie in der akuten Myokardischämie stattfindet, konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Es liegt demnach eine Änderung der Gesamtexpression, nicht eine Aktivierung mit intrazellulärer Translokation vor.

Die anschließend durchgeführte Westernblotanalyse der PKC-Isoformen  $\alpha$ ,  $\delta$  und  $\epsilon$  in Zytosol und Plasmamembran zeigte ein unterschiedliches Expressionsmuster dieser Isoenzyme zu verschiedenen Zeitpunkten nach Myokardinfarkt: in der Frühphase ein und zwei Monate nach Myokardinfarkt wurde die kalziumsensitive Isoform PKC- $\alpha$  in Plasmamembran und Zytosol vermehrt exprimiert, während die Expression gegen Ende der Untersuchung drei Monate nach Myokardinfarkt auf Kontrollniveau zurückkehrte.

Der Expressionsverlauf von PKC- $\alpha$  korreliert dabei mit dem Entwicklungsprozeß der Myokardhypertrophie: drei Monate nach Infarkt war keine weitere Zunahme der Herzhypertrophie mehr nachzuweisen, parallel fiel die Expression von PKC- $\alpha$  ab. Die Aktivität der Gesamt-PKC und die Expression dieser Isoform zeigen einen ähnlichen Verlauf; ob der Aktivitätsverlauf der Gesamt-PKC allein durch den Expressionsverlauf von PKC- $\alpha$  bestimmt wird, kann nicht mit Sicherheit bestätigt werden.

Die kalzium-insensitive Isoform  $\delta$  wird vor allem in der Spätphase der Untersuchung zwei und drei Monate nach Myokardinfarkt in Plasmamembran und Zytosol verstärkt exprimiert. Dieser Expressionsverlauf entspricht der Entstehung bzw. Zunahme der sich im Verlauf nach Infarkt Herzinsuffizienz drei Monate nach LAD-Ligatur, die durch erhöhtes Lungengewicht und erhöhten Lungenindex gekennzeichnet ist. Dies deutet die vermehrte Kongestion und damit die Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz an.

PKC- $\epsilon$  weist zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine wesentliche Änderung der Expression im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Weitere Isoenzyme der PKC wie PKC- $\beta$  und - $\zeta$  wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Welche Stimuli die nachgewiesene differentielle Aktivierung der Isoenzyme  $\alpha$  und  $\delta$  bewirken, läßt sich durch diese Arbeit nicht klären. Zur Debatte steht die PKC-Aktivierung als Residualzustand der Aktivierung mittels akuter Ischämie,  $\alpha_1$ -adrenerge Signale, Angiotensin II, Endothelin 1, eine erhöhte intrazelluläre Kalziumionenkonzentration und Über-dehnung der Kardiomyozyten.

Die genaue Funktion dieser Isoenzyme in der Signaltransduktion des Remodelling kann in dieser Arbeit nicht benannt werden. Zu diskutieren sind Phosphorylierungsvorgänge verschiedener membrangebundener Rezeptoren und Ionenkanäle, Aktivierung verschiedener Transskriptionsfaktoren sowie phosphorylationsabhängige Funktionsänderungen zytoskelettaler Strukturproteine,

die ihrerseits die Entwicklung und Persistenz der Hypertrophie bewirken. Ungeklärt ist bisher auch, warum nur die Isoenzyme PKC- $\alpha$  und PKC- $\delta$  sensibel auf die Stimuli sind, die in diesem Modell die Entwicklung der Hypertrophie induzieren.